



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 44 07 875 A 1**

⑳ Aktenzeichen: P 44 07 875.7
㉒ Anmeldetag: 4. 3. 94
㉔ Offenlegungstag: 7. 9. 95

㉕ Int. Cl.⁶:
A 61 F 13/36
A 61 L 15/64
C 08 J 9/28
C 08 J 3/24
C 08 L 89/00
C 08 L 5/04
C 08 L 5/06
C 08 L 3/02
// A 61 L 15/44

DE 44 07 875 A 1

㉗ Anmelder:
ankerpharm GmbH Ankerwerk Rudolstadt, 07407
Rudolstadt, DE

㉘ Vertreter:
Wablat, W., Dipl.-Chem. Dr.-Ing. Dr.jur., Pat.-Anw.,
14129 Berlin

㉚ Erfinder:
Pfothenhauer, Carmen, 07407 Groß Kochberg, DE;
Zehle, Günter, 14558 Bergholz-Rehbrücke, DE;
Powollik, Jürgen, 07407 Rudolstadt, DE

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

- ㉛ Medizinischer Schwamm aus biologisch resorbierbaren Materialien, Verfahren und Vorrichtung zu dessen Herstellung
- ㉜ Es werden neue medizinische Schwämme aus vernetzten, biologisch abbaubaren Materialien zur Wundbehandlung beschrieben, welche nur einen geringen Anteil an Vernetzungsmitteln aufweisen und aus dünnwandigen Porenlamellen offenzelliger Struktur mit einem hohen kapillaren Saugvermögen gebildet werden.

DE 44 07 875 A 1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

BUNDESDRUCKEREI 07. 95 508 036/419

10/34

Die Erfindung betrifft medizinische Schwämme aus vernetzten, biologisch abbaubaren Materialien zur Wundbehandlung mit geringen Anteilen an Vernetzungsmitteln und dünnwandigen Porenlamellen offenzelliger Struktur sowie einem hohen kapillaren Saugvermögen.

In der Medizin werden Schwämme aus Gelatine, Kollagen oder Alginaten für die Wundbehandlung eingesetzt. Sie werden in der Form von Platten, Folien, Würfeln oder Koni je nach Wundart und Wundgröße verwendet. Die Schwämme haben mehrere Funktionen. Sie bewirken vor allem als Haemostyptikum eine rasche Blutgerinnung, insbesondere bei diffusen Sickerblutungen. Die haemostyptische Wirkung von Gelatine und Kollagen beruht auf der spontanen Anlagerung von Thrombozyten an den Schwammwänden. Dies löst den komplexen Blutgerinnungsprozeß der Fibrinolyse aus. Die Schwämme saugen das Blut auf und stabilisieren mechanisch das darin gebildete Blutgerinnsel (Koagulum). Deshalb werden die Schwämme als Füllmaterial nach chirurgischen Resektionen von Lunge-, Leber- und Nierengewebe in die Körperhöhle eingesetzt. In der Zahnmedizin werden Schwamm-Würfel oder -Koni nach der Extraktion von Zähnen in die Alveole eingelegt. Für großflächige, offene Wunden eignen sich Schwammplatten oder Folien. Sie bewirken die Blutungsstillung und absorbieren das Wundsekret.

Im Verlauf des Heilungsprozesses wird das Koagulum resorbiert und durch neues Gewebe (Bindegewebe, Gefäße, Kapillaren) ersetzt. Das Schwamm-Material muß biologisch resorbierbar sein. Eine entscheidende Voraussetzung für die Optimierung des Heilungsprozesses sind die Biokompatibilität und die Resorptionsdauer der Schwämme. Sie sind abhängig von Material und Porenstruktur. Resorbierbare Schwämme aus Gelatine, Kollagen und Alginaten sind Stand der Technik.

Das Endprodukt muß steril und pyrogenfrei sein, um Infektionen oder Fremdkörper-Reaktionen sicher auszuschließen. Dazu müssen die Schwämme in allen Produktionsschritten möglichst kontaminationsfrei verschäumt und konfektioniert werden. Das Endprodukt wird durch Hitze oder Strahlenbehandlung sterilisiert.

Ein wichtiges Kriterium für die haemostyptische Wirkung der Schwämme ist eine offenzellige Porenstruktur, wobei die Poren einen möglichst kleinen Durchmesser von $< 0,5$ mm haben sollen, um eine möglichst hohe kapillare Saugkraft des Schwammes für Blut zu entwickeln. Gleichzeitig dürfen die Zellwände nicht zu dünn sein, damit eine ausreichende Stabilität bei Kompression des Schwammes als Tamponade und zum Auffüllen der Körperlumina nach Resektionen gewährleistet wird.

Kollagen und Gelatine sind Proteine. Gelatine wird durch Hydrolyse von Kollagen hergestellt. Je nach Ausgangsmaterial (Schweine-, Kälber-, Rinderhaut) und z. B. durch Hydrolyse mit Alkali oder Säuren entstehen Gelatine-Arten mit unterschiedlicher Proteinstruktur und unterschiedlichem Verschäumungs- und Resorptionsverhalten. Hochmolekulare Proteine des Kollagen können Fremdkörper-Reaktionen auslösen. Bei den vergleichsweise niedermolekularen Proteinen der Gelatine ist dieses Risiko deutlich geringer. Deshalb wird Gelatine als Material für Schwämme bevorzugt.

Die analytischen Spezifikationen von medizinischen resorbierbaren Gelatineschwämmen sind in den Pharmakopoen, insbesondere der USP XXII und der BP 93 beschrieben, ebenso die Anforderungen an den Roh-

stoff Gelatine in der Europäischen Pharmakopoe II und dem Deutschen Arzneimittelbuch DAB 10. Gelatineschwämme sind nach USP XXII und BP 93 durch die spezifische Wasseraufnahme, den Formaldehydgehalt und die Resorptionszeit in einer Pepsinlösung charakterisiert.

Die bekannten medizinischen Gelatineschwämme werden dadurch hergestellt, daß eine wäßrige, formaldehydhaltige Gelatinelösung verschäumt wird. Der Schaum wird in Formen, z. B. plattenförmige Schalen, gegossen. Die Trocknung erfolgt entweder an der Luft oder durch Gefriertrocknung. Der getrocknete Schaum wird in Platten, Folien oder Würfel geschnitten, verblüht und sterilisiert.

Der Zusatz von Formaldehyd oder eines anderen Aldehyds ist zur chemischen Vernetzung der Gelatinekettenmoleküle zu einer stabilen Gerüstmatrix erforderlich. Die biologische Resorptionsgeschwindigkeit des Schwammes im menschlichen Körper ist eine Funktion des Formaldehydgehaltes. Bei niedrigem Formaldehydanteil ist die Schwammstruktur leicht zerstörbar und lappig, d. h., der Schwamm nimmt nach Kompression und Entlastung nicht mehr sein Ausgangsvolumen ein. Mit zunehmendem Formaldehydgehalt bilden sich stabilere Porenlamellen. Die chemische Vernetzung der Proteinketten wird proportional zum Formaldehydgehalt erhöht. Der Schwamm wird kompressionsstabiler. Er wird im Körper mit zunehmendem Formaldehydgehalt jedoch langsamer abgebaut und resorbiert.

Wegen des bekannten Allergisierungs- und Kanzerogenitätspotentials muß die Formaldehydkonzentration auf ein Minimum beschränkt werden. Für die medizinische Qualität der Schwämme ist die Porenstruktur entscheidend. Je feinporiger der offenzellige Schwamm ist, umso höher ist die kapillare Saugkraft, insbesondere für das viskose Blut und Wundsekrete. Im Vergleich zu großporigen, dickwandigen Schaumstrukturen bewirkt die Erhöhung der spezifischen Porenzahl/Volumen dünnere Porenlamellen. Sie werden biologisch schneller abgebaut als dickwandige Poren. Außerdem ist für die haemostyptische Wirkung der Kontakt des Blutes mit einer möglichst großen Gelatinefläche erforderlich, um eine maximale Thrombozyten-Aggregation an den Porenwänden zu erreichen und den Gerinnungsprozeß auszulösen. Die effektive Reaktionsfläche ist proportional zur Porenoberfläche und damit zur Porenzahl pro Volumen.

Stand der Technik zur Herstellung eines medizinischen Schwammes ist die Verschäumung einer formaldehydhaltigen Gelatinelösung in einem dynamischen Verfahren. Beim offenen dynamischen Verfahren wird eine formaldehydhaltige Gelatinelösung zu einem standfesten Schaum aufgeschlagen. Dazu werden die Lösungen in einem offenen Behälter beispielsweise mit Rührbesen aufgeschlagen. Die Schwammstruktur ist abhängig von der Rührergeometrie, der Rotationsgeschwindigkeit der Rührbesen und der Lösungstemperatur. Die minimale Porengröße wird bei einer Dichte des nassen Schwammes von $0,15 \text{ g/cm}^3$ erreicht.

Ein weiterer Nachteil des Verfahrens ist die Herstellung in offenen Behältern. Hierbei wird die Umgebungsluft in den Schaum emulgiert, welche ein entsprechendes Kontaminierungsrisiko durch Keime und Partikel aus der Luft einschließt. Ferner beträgt der Zeitaufwand für das Aufschlagen von ca. 3 Litern Gelatinelösung mindestens 15 Minuten. Dadurch ist eine Kontamination des nassen Schaumes auch bei Arbeiten unter aseptischen Bedingungen, beispielsweise Laminar Flow,

nicht auszuschließen.

Ein wesentlicher Nachteil dieses Aufschlagverfahrens ist ferner die Veränderung der Porenstruktur während der Verarbeitung des Fertigschaumes. So wird aus 3 Litern Lösung ein Schaumvolumen von ca. 20 Litern geschlagen und dann in Formschalen gefüllt. Das exakte und gleichmäßige Füllen der Schalen ist zeitaufwendig und erfordert jeweils 15—30 Minuten. Während dieser Zeit zerfällt der instabile Schaum teilweise und wird dadurch grobporiger. Gleichzeitig kühlt der Schwamm bis in den Bereich der kritischen Geliertemperatur ab und ist nicht mehr vollständig austreichfähig. Dies ist wegen der geringen Wärmeleitfähigkeit des Schaumes auch durch Mantelthermostatisierung des Schaumbehälters nicht zu vermeiden.

Beispielsweise werden nach einem bekannten Verfahren zur Herstellung einer Charge Gelatineschwamm in einem thermostatisierten Behälter 60 Liter 7,5%ige Gelatinelösung mit 0,5% Formaldehyd bezogen auf die Einwaage an Gelatine versetzt. Aus diesem Ansatz werden jeweils 3 Liter Lösung entnommen und in einem offenen Kessel mit zwei Rührbesen und Planetengetriebe innerhalb 15 Minuten aufgeschlagen. Anschließend wird der Schaum in Formschalen abgefüllt (Zeitaufwand ca. 15 Minuten). Die Nettoproduktionsdauer einer Charge von 60 l Lösung erfordert insgesamt ca. 5—6 Stunden. Die Produktion einer Charge erfolgt also nicht kontinuierlich, sondern in vielen Unterchargen. Die Reproduzierbarkeit und Homogenität der Schaumqualität innerhalb einer Charge ist somit nicht gewährleistet.

Um die ausreichende Vernetzung des Schwammes mit dieser Technologie zu erzielen, sind minimale Formaldehydkonzentrationen von 0,4—0,6% erforderlich.

Ein weiteres bekanntes Verfahren ist das dynamische Verschäumen der Gelatine-Formaldehyd-Lösung in einem geschlossenen Rotationsmischer mit Stator und rotierenden Stachelwalzen als Rotor. Dieses Verfahren führt zu einem feinporigen Schaum, dessen Dichte einen Wert von 0,10 g/cm³ nicht unterschreitet. Während der Verschäumung erwärmen sich aber die Lösung und der Rotationsmischer durch Druck und Reibung mit dem Dispergiertgas. Dies erfordert eine zusätzliche aufwendige Thermostatisierung zur Vermeidung von Änderungen der Porengröße im Bereich der Geliertemperatur der Gelatine. Die Kontaminationsgefahr für den Schaum ist durch den geschlossenen Mischkopf zwar reduziert, jedoch ist die Sterilisation des Mischkopfes wegen der Wellendichtungen des Rotors problematisch. Zusätzlich besteht eine Kontaminationsgefahr durch Partikelabrieb von Teilen des Rotationsmixers.

Die bekannten medizinischen Schwämme weisen aufgrund der Herstellungsverfahren eine Reihe von Nachteilen auf. Die erforderliche Sterilität ist allein durch die Produktionsverfahren nicht sicherzustellen, vielmehr sind aufwendige Kontrolluntersuchungen der Sterilität des Fertigproduktes erforderlich. Dies führt zu hohen Ausschußquoten an fertigen Schwämmen.

Ferner ist die Homogenität der Poren und die Forderung nach möglichst kleinen und offenzelligen Poren mit definierten Membranstärken durch die Herstellungsverfahren nach dem Stand der Technik nicht gewährleistet. Die Größe und Homogenität der Poren ist aber für die haemostyptische Wirkung und für die kontrollierte biologische Resorption unbedingt erforderlich.

Ein weiterer Nachteil der medizinischen Schwämme nach dem Stand der Technik ist der Gehalt an Formal-

dehyd, welcher Konzentrationen von 0,4 bis 0,6 Gew.-% nicht überschreiten darf. Nur mit diesen hohen Formaldehydkonzentrationen sind die erforderlichen Parameter bezüglich Festigkeit, Porengröße und Homogenität der Poren zu erzielen. Durch den Formaldehydgehalt werden aber nachteilige pharmakologische Reaktionen im Körper verursacht. Dies sind unter anderem Allergisierungsreaktionen. Ferner verfügt Formaldehyd über krebserregendes Potential.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, einen medizinischen Schwamm zur Verfügung zu stellen, der sich durch einen geringen Formaldehydgehalt auszeichnet und ferner eine große Anzahl von Poren pro Volumeneinheit aufweist und dessen Dichte möglichst klein ist.

Die Erfindung betrifft somit einen medizinischen Schwamm aus biologisch resorbierbaren Materialien, der erhältlich ist durch Umsetzung des biologisch resorbierbaren Materials in wäßriger Lösung bei einer Konzentration von 2—15 Gew.-% mit einem Aldehydgruppen enthaltenden Vernetzungsmittel in wäßriger Lösung bei einer Konzentration von 0,05—0,5 Gew.-%, wobei man die wäßrige Lösung des biologisch resorbierbaren Materials mit der wäßrigen Lösung des Vernetzungsmittels vermischt und mittels einer Pumpe durch ein Dispergierrohr fördert unter gleichzeitigem Durchleiten eines mit einem Druck von 1—9 bar beaufschlagten Gases und den so erhaltenen Schaum in eine Trocknungsanlage abfüllt.

Die erfindungsgemäßen medizinischen Schwämme zeichnen sich dadurch aus, daß das Vernetzungsmittel zu einem wesentlich geringeren Prozentsatz dem Ausgangsmaterial zugesetzt werden muß, um gleiche und bessere Verwendungseigenschaften der Schwämme gegenüber denen des Standes der Technik zu erzielen. Ein bevorzugtes Vernetzungsmittel ist Formaldehyd, welches in Konzentrationen von 0,05 bis 0,5 Gew.-% eingesetzt wird. Bevorzugt sind Konzentrationen von 0,05 bis 0,2 Gew.-%.

Die erfindungsgemäßen medizinischen Schwämme weisen höchstens den halben Formaldehydgehalt auf wie Schwämme nach dem Stand der Technik. Die Gebrauchseigenschaften entsprechen den Forderungen der Arzneibücher. So liegt beispielsweise die biologische Resorbierbarkeit unter 21 Tagen.

Als biologisch resorbierbare Materialien werden vorzugsweise Gelatine, Kollagene, Alginate, Stärken, Pektine, Hydrokolloide oder Mischungen aus diesen Materialien eingesetzt. Die Konzentration der jeweiligen Stoffe in der Verarbeitungslösung liegen zwischen 2 und 15 Gew.-%.

Bevorzugt ist Gelatine, welche sauer oder alkalisch aufgeschlossen wurde und einen Bloomwert über 200 aufweist. Bevorzugt ist Gelatine mit einem Bloomwert über 250.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung medizinischer Schwämme durch Verschäumen einer Mischung aus biologisch resorbierbaren Materialien und Aldehydgruppen enthaltenden Vernetzungsmitteln, indem man die zu verschäumende Mischung durch ein Dispergierrohr fördert, welches Füllkörper enthält, und in die Mischung unter Druck ein Gas einbläst, wodurch die Mischung verschäumt wird, und den erhaltenen Schaum in eine Trocknungsanlage abfüllt.

Diese Schäumungsverfahren sind aus der Lebensmittelindustrie bekannt. So werden Eischnee, oder Schlagsahne in Misch- und Dispergierwerken durch Einbringen

von Luft oder andere geeignete Gase in die Eiklarlösung oder Sahne nach GB-PS 480 951 oder DE PS 34 18 338 hergestellt. Jedoch sind die Anforderungen an die Sterilität und Homogenität der Porenstruktur des Endproduktes sowie die Natur der Ausgangsprodukte und die chemischen Reaktionsmechanismen zur Bildung eines stabilen Schaumes wesentlich verschieden.

Die erfindungsgemäße Verschäumung der Mischung aus dem resorbierbaren Material und dem aldehydgruppenenthaltenden Vernetzungsmittel erfolgt mit einem statischen Verfahren in einem Dispergierrohr. Das Dispergierrohr hat eine Länge von 0,5 bis 3 m, vorzugsweise eine Länge von 1,5 bis 2 m sowie einen inneren Durchmesser von 15 bis 60 mm, vorzugsweise 25 bis 40 mm.

Das Dispergierrohr ist mit Füllkörpern gefüllt. Diese Füllkörper sind vorzugsweise in Form von Schraubenfedern ausgebildet und weisen eine Dimension von 4 x 4 mm auf.

Die zu verschäumende Mischung wird mittels einer Pumpe durch das Dispergierrohr gefördert. Diese Förderung erfolgt bevorzugt mittels einer Membranpumpe, welche eine Förderleistung von 40 bis 80 l pro Stunde aufweist. Bevorzugte Förderleistungen liegen zwischen 55 und 70 l pro Stunde.

Zur Verschäumung werden unter Druck stehende Gase in das Dispergierrohr eingeblasen. Das Gas, vorzugsweise Luft oder Stickstoff ist mit einem Druck von 1 bis 9 bar beaufschlagt. Vorzugsweise liegt der Druck zwischen 5 und 7 bar.

Überraschenderweise ergibt das erfindungsgemäße Herstellungsverfahren einen medizinischen Schwamm, der die gestellten Anforderungen erfüllt und die Nachteile der dynamischen Verfahren vermeidet.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ferner eine Vorrichtung zur Herstellung der erfindungsgemäßen medizinischen Schwämme aus biologisch resorbierbaren Materialien.

In Fig. 1 ist die Anordnung der Vorrichtung für das erfindungsgemäße Verfahren dargestellt. Die Vorrichtung besteht aus einem Behälter 1 mit Rührer, einem Anschluß 2 für destilliertes, steriles Wasser, einem Anschluß 3 für die Vernetzerlösung, einem Sterilfilter 4, einem Anschluß für Dampf 5, einem Kühlbehälter 6, einer Membranpumpe 7, einem Dispergierrohr 8, das mit Füllkörpern 9 gefüllt ist, einem Auslaufstutzen 10 mit Thermoelement 11, einem geschlossenen Gasbehälter 12, einer Regelvorrichtung zur Gasdosierung 13 und einem Sterilfilter 14, sowie einer Vorlage zur Trocknung 15 des Schaumes. Der Mischbehälter 1 hat vorzugsweise ein Volumen von 100 l. Das Volumen der Gelatinelösung liegt vorzugsweise bei 50–60 l. Das Dispergierrohr 8 besteht aus einer korrosionsstabilen Legierung und hat die Länge von 0,5–3,0 m, vorzugsweise von 1,5–2,5 m mit einem inneren Durchmesser von 15–60 mm, vorzugsweise 25–40 mm. Das Dispergierrohr ist mit Füllkörpern 9 gefüllt. Sie haben vorzugsweise die Geometrie von Schraubenfedern und Dimensionen von Durchmesser 4 x 4 mm. Sie bestehen vorzugsweise aus einer korrosionsfesten Legierung.

Das erfindungsgemäße Verfahren hat gegenüber dem offenen, dynamischen Aufschlagverfahren den Vorteil, daß es Inlinie beispielsweise mit Heißdampf sterilisierbar ist. Dieser wird über den Anschluß 5 eingeleitet. Die Temperatur des austretenden Dampfes wird mit dem Thermoelement 11 gemessen und dokumentiert.

Im Behälter 1 wird das biologisch resorbierbare Material in destilliertem, sterilem und pyrogenfreiem Was-

ser 2 gelöst und mit dem Vernetzungsmittel 3 oder mit anderen Stoffen durch Rühren gemischt. Die Lösung wird über einen Sterilfilter 4 in einen Kühlbehälter 6 filtriert und hier auf die Verarbeitungstemperatur oberhalb des Gelierpunktes des Materials abgekühlt. Mit einer Pumpe 7 wird die Lösung kontinuierlich in das Dispergierrohr 8 gedrückt.

Das Fördervolumen der Lösung wird dem Material entsprechend gewählt. Am Eingang des Dispergierrohres wird zur Lösung Dispergiertgas injiziert. Dazu wird das Gas 12 über ein Dosierventil 13 und einen Sterilfilter 14 geleitet. An den spiralfederförmigen Füllkörpern 9 wird das Gas mit der Lösung statisch verschäumt. Aus dem Auslaufstutzen 10 fließt kontinuierlich ein geschlossenzelliger, feinporiger Schaum in die Trocknungsvorlage 15.

Die Porenstruktur läßt sich mit den Parametern der Lösungstemperatur, Fördermenge und -druck der Lösung, Dimension des Dispergierrohres, Geometrie der Füllkörper und dem Gasdruck bzw. Gasvolumen steuern. Die Steuerung der Anlage ist sehr einfach auf die Steuerung weniger Parameter zu reduzieren. Bei konstant eingestellter Lösungstemperatur und konstantem Fördervolumen wird als Variable der Gasdruck geregelt. Er liegt für Luft oder Stickstoff im Bereich von 1–9 bar, vorzugsweise bei der optimierten Dispergierrohr- und Füllkörpergeometrie bei einem Druck von 5–7 bar. Die erfindungsgemäße Dispergierrohr- und Füllkörpergeometrie hat aufgrund der kurzen Reaktionsstrecke von 1,5–2,5 m den Vorteil, daß die Lösung während der Dispersion nur minimal abkühlt. Messungen des Schaums am Auslaufstutzen ergaben, daß der Temperaturabfall weniger als 1°C beträgt. Damit wird eine gleichbleibende Qualität der Porenstruktur innerhalb einer Charge im Gegensatz zur Herstellung mit dem offenen Aufschlagverfahren erreicht.

Das erfindungsgemäße Verfahren ist dadurch reproduzierbar und somit validierbar. Der kontinuierlich erzeugte Schaum wird sofort in die Trocknungsvorlage 15 abgefüllt und beispielsweise lyophilisiert. Dies ist mit der kontinuierlichen Herstellung mit den bekannten dynamischen Aufschlagverfahren nicht möglich.

Es wurde gefunden, daß der mit dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellte Schaum anfangs geschlossenzellig aus dem Abfüllstutzen austritt, aufgrund der extrem dünnwandigen Porenlamellen schnell trocknet und während der Wasserabgabe eine offenzellige Struktur mit hohem kapillaren Saugvermögen für das Blut ausbildet.

Rasterelektronenmikroskopische Bilder zeigen, daß mit dem statischen Verfahren gegenüber den Aufschlagverfahren die Zahl der Poren pro Volumen um den Faktor 3–6 erhöht werden kann. Fig. 2 zeigt eine rasterelektronenmikroskopische Aufnahme eines nach dem Aufschlagverfahren hergestellten bekannten medizinischen Schwammes, während Fig. 3 eine untergleichen Bedingungen erzeugte Aufnahme eines erfindungsgemäßen medizinischen Schwammes zeigt. Es ist deutlich zu erkennen, daß der erfindungsgemäße Schwamm eine homogene, fein- und offenporige Struktur mit einem sehr dünnwandigen Gelatinegerüst aufweist.

Außerdem hat sich überraschend gezeigt, daß durch die feinporigere Schwammstruktur der Formaldehyd-gehalt für das erfindungsgemäße Herstellungsverfahren von bisher 0,5% für das offene Aufschlagverfahren auf unter 0,1% für das statische Verfahren gesenkt werden kann, ohne daß sich die Resorptionszeit oder die mecha-

nische Festigkeit des Schwammes verändern. Damit wird das Allergisierungs- und Karzinogenitätsrisiko durch das erforderliche Formaldehyd deutlich reduziert.

Das erfindungsgemäße Verfahren bietet im Vergleich zum offenen Aufschlagverfahren eine wesentliche Zeit- und Kostenersparnis bei der Produktion. Beim offenen Aufschlagverfahren wurden 60 l Gelatinelösung diskontinuierlich in Einzelportionen zu 3 l während jeweils 15–20 Minuten in insgesamt 5–6 Stunden aufgeschlagen und in Formen gefüllt. Mit dem statischen Verfahren werden 60 l Gelatinelösung in ca. 1 Stunde verschäumt.

Der medizinische, resorbierbare Schaum kann analog z. B. auch aus anderen Materialien wie Kollagen, Stärke, Alginat, Pektin oder Hydrokolloiden hergestellt werden. Entsprechend wird ein geeignetes Vernetzungsmittel eingesetzt.

Den erfindungsgemäßen Schwämmen können pharmazeutische Wirkstoffe wie Antibiotika, Desinfizienzien, Konservierungsmittel oder gerinnungsfördernde Stoffe wie Thrombin zugesetzt werden. Dazu werden Lösungen dieser pharmazeutischen Wirkstoffe der Gelatinelösung vor dem Verschäumen zugesetzt.

Beispiel

In 50 kg sterilem, pyrogenfreiem dest. Wasser werden 3,78 kg Gelatine Typ A mit einem Bloomwert von > 250 bei 60°C gelöst. 0,010 kg Formaldehyd (37%) werden in 2,0 l sterilem, pyrogenfreiem dest. Wasser gelöst und mit der Gelatinelösung gemischt. Die sterilfiltrierte Lösung wird bei einer Temperatur von 30–35°C und mit einer Förderleistung von 60 l/h zusammen mit sterilfiltrierten Stickstoff bei einem Injektionsdruck von 5–7 bar durch das Dispergierrohr gedrückt und verschäumt. Die Dichte des Naßschaumes wird zur Regelung des optimalen Gasdrucks bzw. Gasvolumens gemessen.

Bezugszeichenliste

- 1 Behälter mit Rührer
- 2 Zulauf Wasser
- 3 Zulauf Vernetzerlösung
- 4 Sterilfilter
- 5 Dampfanschluß
- 6 Kühlbehälter/Wärmetauscher
- 7 Pumpe
- 8 Dispergierrohr
- 9 Füllkörper
- 10 Auslaufstutzen
- 11 Thermometer
- 12 Gasbehälter
- 13 Dosierventil
- 14 Sterilfilter
- 15 Trocknungsvorlage

Patentansprüche

1. Medizinischer Schwamm aus biologisch resorbierbaren Materialien, erhältlich durch Umsetzung des biologisch resorbierbaren Materials in wäßriger Lösung bei einer Konzentration von 2–15 Gew.-% mit einem Aldehydgruppen enthaltenden Vernetzungsmittel in wäßriger Lösung bei einer Konzentration von 0,05–0,5 Gew.-%, wobei man
 - a) die wäßrige Lösung des biologisch resor-

bierbaren Materials mit der wäßrigen Lösung des Vernetzungsmittels vermischt und mittels einer Pumpe durch ein Dispergierrohr fördert unter gleichzeitigem Durchleiten eines mit einem Druck von 1–9 bar beaufschlagten Gases und

b) den so erhaltenen Schaum in eine Trocknungsanlage abfüllt.

2. Medizinischer Schwamm nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die biologisch resorbierbaren Materialien Gelatine, Kollagene, Alginate, Stärken, Pektine, Hydrokolloide oder Mischungen aus diesen Materialien sind.

3. Medizinischer Schwamm nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Vernetzungsmittel Formaldehyd ist.

4. Medizinischer Schwamm nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Dispergierrohr mit Füllkörpern in Form von Schraubenfedern gefüllt ist.

5. Medizinischer Schwamm nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß das eingeblasene Gas Luft oder Stickstoff ist.

6. Medizinischer Schwamm nach Anspruch 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Schwamm durch Lyophilisierung getrocknet wird.

7. Verfahren zur Herstellung eines medizinischen Schwammes aus biologisch resorbierbaren Materialien, dadurch gekennzeichnet, daß man das biologisch resorbierbare Material in wäßriger Lösung bei einer Konzentration von 2–15 Gew.-% mit einem Aldehydgruppen enthaltenden Vernetzungsmittel in wäßriger Lösung bei einer Konzentration von 0,05–0,5 Gew.-% umsetzt, wobei man

- a) die wäßrige Lösung des biologisch resorbierbaren Materials mit der wäßrigen Lösung des Vernetzungsmittels vermischt und mittels einer Pumpe durch ein Dispergierrohr fördert unter gleichzeitigem Durchleiten eines mit einem Druck von 1–9 bar beaufschlagten Gases und
- b) den so erhaltenen Schaum in eine Trocknungsanlage abfüllt.

8. Vorrichtung zur Herstellung eines medizinischen Schwammes aus biologisch resorbierbaren Materialien, bestehend aus einem mit einem Rührwerk und einem Anschluß (2) für destilliertes Wasser sowie einem Anschluß (3) für die Vernetzerlösung ausgerüsteten Behälter (1), einem nachgeschalteten Anschluß (5) für Dampf, einem Sterilfilter (4), einem Kühlbehälter (6), einer Pumpe (7), einem mit Füllkörpern (9) versehenen Dispergierrohr (8), einem mit einem Thermoelement (11) versehenen Auslaufstutzen (10) und einer sich daran anschließenden Vorlage (15) zur Trocknung des Schwammes, gekennzeichnet durch eine zwischen der Pumpe (7) und dem Dispergierrohr (8) seitlich angeordneten Gaseinleitungsvorrichtung aus einem geschlossenen Gasbehälter (12), einer Regelvorrichtung (13) zur Gasdosierung und einem Sterilfilter (14).

Hierzu 2 Seite(n) Zeichnungen

- Leerseite -

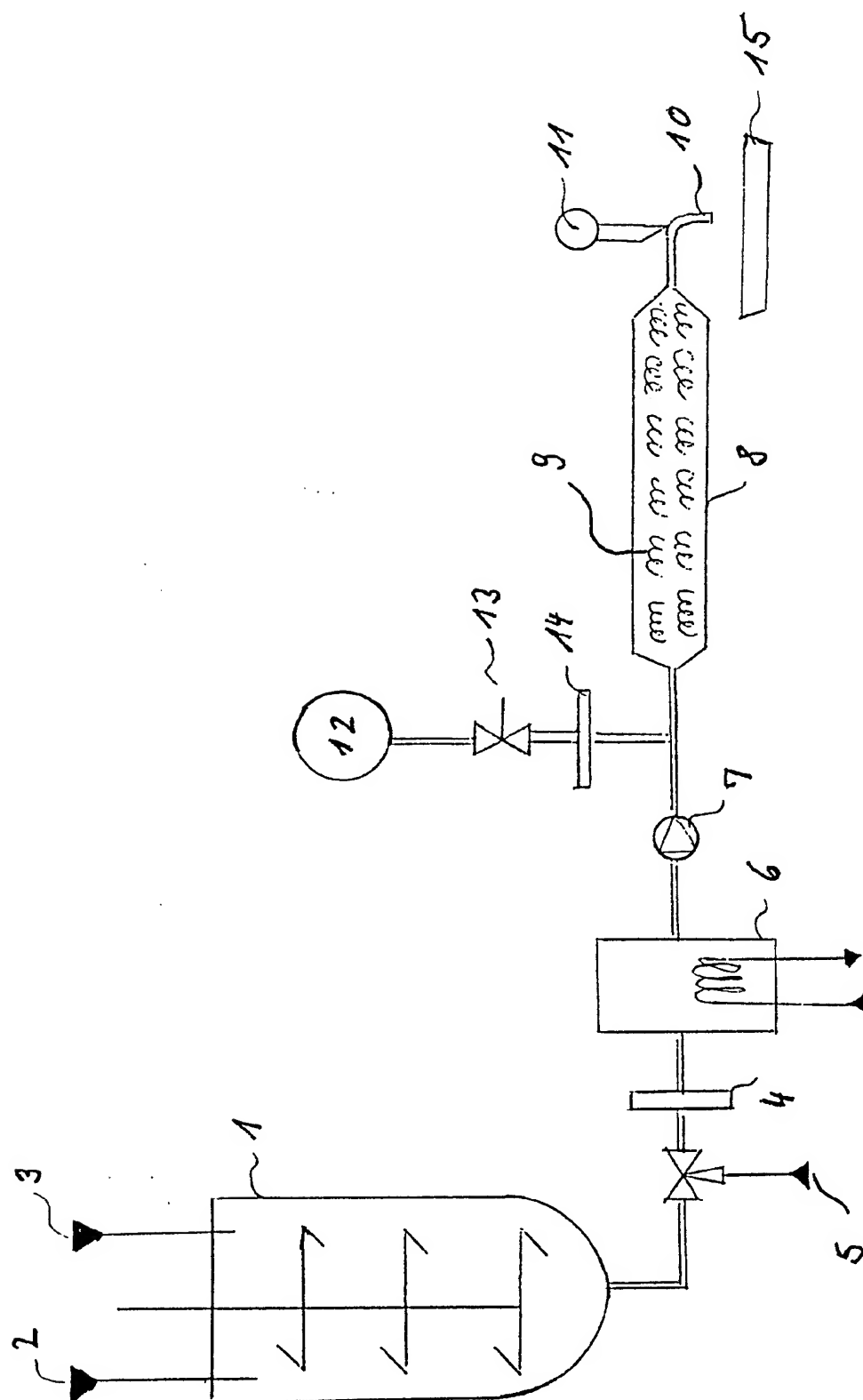


Fig. 1



Fig. 2



Fig. 3